

На правах рукописи

КВИНИКАДЗЕ
Гурам Элгуджевич

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО
СУСТАВА

14.01.15 – травматология и ортопедия
03.02.03 – микробиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им И И Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор биологических наук

Линник Станислав Антонович
Афиногенова Анна Геннадьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И М Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), кафедра травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, профессор кафедры

Мурылев Валерий Юрьевич

доктор медицинских наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Почетного академика Н Ф Гамалеи" Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория молекулярных основ патогенности, ведущий научный сотрудник

Дмитренко Ольга Александровна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С М Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится ___»_____20__ г в часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999 223 02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им Н И Пирогова Минздрава России, ГБУЗ города Москвы НИИСП им Н В Склифосовского ДЗМ» по адресу: 117997, г Москва, ул Островитянова, д 1

С диссертацией можно ознакомиться в научном отделе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н И Пирогова Минздрава России (117997, г Москва, ул Островитянова, д 1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан ___»_____20__ г

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



Сиротин Иван Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эндопротезирование тазобедренного сустава (ТБС) является одной из самых распространенных операций в травматологии и ортопедии, которые обеспечивают бытовую, социальную и профессиональную реинтеграцию пациентов. Количество таких операций неуклонно растет как в России, так и в странах Западной Европы и США (Волошин В П 2014; Загородний Н В 2016; Тихилов Р М 2016; Прохоренко В М 2012; Скороглядов А В , Бут-Гусаим А Б , Сиротин И В , 2013; Минасов Б Ш 2016; Cohen-Rosenblum А. 2019). Вместе с тем, это хирургическое вмешательство в ряде случаев сопровождается осложнениями. Инфекция в зоне операции при первичном эндопротезировании ТБС констатируется в 0,3–4% наблюдений. Этот показатель увеличивается до 7,8% при ревизионном эндопротезировании ТБС (Загородний Н В с соавт , 2011; Ключин Н М с соавт , 2014; Тихилов Р М с соавт , 2014; Минасов Б Ш с соавт , 2015; Мурылев В Ю с соавт , 2016, 2018; Шубняков И И с соавт , 2017; Линник С А с соавт , 2019; Puchto А. et al. 2012, Lichstein Р. et al. 2014, Duchman К. R. et al., 2015).

Высокая частота развития перипротезной инфекции (ППИ), сложности лечения профильных пациентов, незначительная доля неудовлетворительных исходов, а также очевидная необходимость совершенствования лечебной тактики определяют высокую актуальность темы диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В большинстве случаев возбудителями при ППИ являются стафилококки (41,4%), из них доля коагулазонегативных составляет 15,9%. Указанные микроорганизмы обладают факторами вирулентности – капсульными и другими адгезинами, обеспечивающими прикрепление микроорганизмов к белкам внеклеточного матрикса и их отложение на поверхности эндопротеза, что создает благоприятные условия для адгезии стафилококков и формирования микробной биопленки (Резник Л Б с соавт , 2016; Божкова С А , 2016; Gristina А. et al., 1988). В настоящее время лечение глубокой ППИ области ТБС состоит из двух этапов. На первом этапе осуществляют хирургическую обработку гнойного очага с

удалением компонентов эндопротеза и установкой спейсера Частота инфекционных осложнений после установки спейсера достигает 22%, что связано с недостаточными и короткими по времени антимикробными свойствами компонентов, входящих в состав спейсера

В связи с этим возникает необходимость в разработке антимикробных композиций с пролонгированным действием, в том числе эффективных в отношении антибиотикорезистентных микроорганизмов (Афиногенова А Г , 2011) Кроме того, применение преформированных спейсеров из-за малого количества типа размеров нередко наблюдаются их вывихи и нестабильность, а также рецидив гнойного процесса В последние годы увеличивается количество исследований, посвященных обоснованности применения различных спейсеров, позволяющих повысить эффективность первого этапа санирующей операции при ППИ (Тихилов Р М , Божкова С А , 2017; Мурылёв В Ю с соавт , 2018).

Таким образом, изучение проблем, связанных с разработкой различных антимикробных композиций с пролонгированным действием, входящих в состав спейсеров, применяемых на первом этапе ревизионного эндопротезирования ТБС, является актуальной темой научных медицинских исследований Это свидетельствует о необходимости поиска методик комплексного лечения пациентов соответствующего профиля, которые обеспечивают возможность пролонгации антимикробного действия спейсера, в том числе в отношении антибиотикоустойчивых возбудителей, сокращения сроков лечения, что определяет цель и задачи настоящего диссертационного исследования

Цель исследования - улучшить результаты оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией области хирургического вмешательства после эндопротезирования ТБС за счет разработки и применения спейсеров на основе антимикробной композицией пролонгированного действия

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку динамики клинико-гематологических и микробиологических показателей у больных с глубокой перипротезной инфекцией области ТБС до и после санирующей операции

2. Разработать и оценить *invitro* бактерицидную, антиадгезивную и антицитотоксическую активность антимикробной композиции на основе костного цемента с гентамицином, антисептиками и полимером для формирования спейсера с пролонгированным антимикробным действием в отношении гентамицин-резистентного стафилококка эпидермального

3. Оценить *invitro* и *invivo* безопасность антимикробной композиции на основе костного цемента с гентамицином, антисептиками и полимером

4. Разработать и применить двухкомпонентные спейсеры оригинальной конструкции с пролонгированным антимикробным действием, использование которых позволит снизить число инфекционных и неинфекционных осложнений

5. Изучить результаты лечения больных после второго этапа рездопротезирования и артропластики ТБС.

Научная новизна исследования

1. Получены новые данные об эффективности комплексного хирургического лечения пациентов с глубокой перипротезной инфекцией в области ТБС с использованием разработанных двухкомпонентных спейсеров оригинальной конструкции с пролонгированным антимикробным действием

2. Установлены связи между видом примененного спейсера и риском развития рецидивов инфекционного процесса после первой saniрующей операции у пациентов с глубокой перипротезной инфекцией в области ТБС.

3. Впервые разработана антимикробная композиция на основе костного цемента с гентамицином, антисептиками и полимером для формирования спейсера с пролонгированным антимикробным действием в отношении гентамицин-резистентных возбудителей инфекционных осложнений (антимикробная композиция для формирования спейсера, патент № 2707734).

4. Разработаны и успешно апробированы в клинике оригинальные спейсеры ТБС с новым конструктивным решением (патент на полезную модель RU № 174697) и с пролонгированным антимикробным действием (патент на полезную модель RU 191236).

Практическая значимость работы

1. Результаты сравнительной оценки клинико-гематологических и микробиологических показателей у больных с глубокой перипротезной инфекцией области ТБС до и после saniрующей операции свидетельствуют об эффективности применения разработанных спейсеров

2. Разработанная антимикробная композиция на основе костного цемента с гентамицином, антисептиками и полимером для формирования спейсера нетоксична, обладает пролонгированным антимикробным действием в отношении гентамицин-резистентного стафилококка эпидермального, что позволяет снизить число инфекционных осложнений

3. Уточнены показания к применению во время первой saniрующей операции различных спейсеров в зависимости от типа костных дефектов области ТБС.

4. Предложенный и успешно использованный в клинике алгоритм хирургического лечения пациентов с изученной патологией учитывает индивидуальные особенности течения глубокой ППИ, позволяет выбрать тактику лечения в зависимости от развития раневого процесса

Методология и методы исследования

При проведении диссертационного исследования использовали современные лабораторные, экспериментальные, клинические и статистические методы исследования. Диссертационная работа включала микробиологическую и токсикологическую оценку эффективности и безопасности разработанной антимикробной композиции, сравнительную оценку особенностей оперативных вмешательств и их исходов в сроки до 3 лет в трех сопоставимых группах профильных пациентов с глубокой перипротезной инфекцией в области ТБС, у которых проводили комплексное хирургическое лечение с применением различных спейсеров. При этом у больных трех клинических групп оценивали в сравнительном плане число и долю рецидивов глубокой ППИ после первой saniрующей операции, качество их жизни и функциональные исходы лечения. Полученные результаты позволили выявить сильные и слабые стороны каждого

из методов и с учетом критического анализа профильных научных публикаций наметить подходы к рациональному выбору тактики хирургического лечения пациентов с глубокой перипротезной инфекцией в области ТБС.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная антимикробная композиция на основе костного цемента с гентамицином, антисептиками и полимером для формирования спейсера нетоксична, обладает пролонгированным антимикробным действием в отношении гентамицин-резистентного стафилококка эпидермального

2. Разработанный спейсер на основе предложенной антимикробной композиции во время выполнения первого этапа резэндопротезирования у пациентов с глубокой перипротезной инфекцией в области ТБС обладает пролонгированным бактерицидным действием в отношении антибиотикоустойчивых микроорганизмов, его применение способствует нормализации гематологических показателей

3. Применение разработанных двухкомпонентных спейсеров по сравнению с преформированными позволяет снизить число инфекционных и неинфекционных осложнений у пациентов после saniрующей операции

4. Предложенный алгоритм хирургического лечения пациентов с глубокой перипротезной инфекцией области ТБС учитывает индивидуальные особенности течения раневого процесса, что позволяет выбрать оптимальную тактику лечения

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечивается использованием сертифицированного оборудования, корректностью статистической обработки данных, воспроизводимостью результатов исследования, полученных в ходе работы. В работе использован комплекс современных методик исследования, соответствующий поставленным цели и задачам. В работе проанализированы результаты оперативного лечения 111 пациентов с глубокой перипротезной инфекцией в области ТБС. Пациенты разделены на три сопоставимые клинические группы. У больных основной

группы устанавливался двухкомпонентный спейсер, в состав которого входит антимикробная композиция пролонгированного действия, в группе сравнения 1 – двухкомпонентный спейсер с гентамицином, а в группе сравнения 2 применялся преформированный спейсер. Полученные количественные данные подвергнуты статистической обработке. С учетом сказанного результаты проведенного исследования представляются достоверными, а сделанные выводы – обоснованными.

Личный вклад автора

Диссертант выполнил анализ отечественной и иностранной литературы по теме диссертации, определил цель и задачи, выполнил все запланированные этапы исследования и провел анализ полученных результатов, сбор и статистическую обработку материала. Автор лично осуществлял лечение пациентов, принимал непосредственное участие в подготовке научных публикаций и заявок на патенты, выступал с научными докладами по результатам проведенных исследований. Им были сформулированы выводы и практические рекомендации научной работы, написан текст диссертации.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Теоретические и практические результаты диссертационной работы внедрены и используются в клинической работе ряда лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга: в клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; в СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»; в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»; а также в учебном процессе на кафедре травматологии, ортопедии и ВПХ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

Материалы диссертации отражены в 17 публикациях, из которых 4 статьи были опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для кандидатских и докторских диссертаций. Получены 2 патента на полезную модель (№ RU 174697, № RU 191236), антимикробная композиция для формирования спейсера, патент №2707734). Результаты исследования доложены на III конгрессе травматологов и

ортопедов г Москвы с международным участием Травматология и ортопедия столицы «Время перемен» (Москва, 2016), научно-практической конференции с международным участием, посвященной 200-летию применению гипса в Европе и России «Междисциплинарное взаимодействие в реабилитации и ортотерапии» (Санкт-Петербург, 2016), междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Лечение артрозов. Всё, кроме замены сустава» (Казань, 2016), Крымском форуме травматологов-ортопедов (Ялта, 2016), международной конференции травматологов-ортопедов «Применение современных технологий лечения в Российской травматологии и ортопедии» (Москва, 2016), VI Евразийском конгрессе травматологов-ортопедов (Казань, 2017), Пироговском форуме с международным участием «Хирургия повреждений, критические состояния. Спаси и сохрани» (Москва, 2017), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Санкт-Петербургский септический форум» (Санкт-Петербург, 2018 и 2019), 1276-м заседании научно-практической секции ассоциации травматологов-ортопедов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2018), XI Съезде травматологов и ортопедов России (Санкт-Петербург, 2018), Международной конференции здравоохранения (Тбилиси, 2019), всероссийской научно-образовательной конференции «Научные достижения и современные технологии в российской травматологии и ортопедии», посвященной памяти профессора А Н Горячева (Омск, 2019), международной научно-практической конференции «Илизаровские чтения» (Курган, 2019)

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Текст диссертационного исследования содержит 35 таблиц и 33 рисунков. Список литературы включает 305 источников, из них 123 – русскоязычных и 182 – на иностранных языках

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, освещены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, объеме и структуре диссертации

В первой главе диссертации представлен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций по проблеме лечения пациентов с ППИ в области ТБС. Проведенный анализ профильных научных публикаций показал, что изучение результатов применения различных спейсеров у пациентов с ППИ привлекает внимание многих исследователей, однако этот вопрос до настоящего времени изучен недостаточно, как и нет данных об эффективности применяемых антимикробных спейсеров в отношении антибиотикоустойчивых микроорганизмов в течение длительного времени. Сложившаяся ситуация и необходимость скорейшего решения указанных вопросов определили цель и задачи диссертационной работы.

Во второй главе диссертации представлены материалы и методы проведенного исследования. На базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России оценивали клинический материал за период с 2005 по 2017 год. Анализ вытяжек из разрабатываемых образцов костного цемента проводили в ИЛЦ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. В качестве тест-штаммов тестировали *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990 /S/ (чувствительный к гентамицину) и клинический изолят *S. epidermidis* 102/18 /R/ (устойчивый к гентамицину, МИК – 30 мкг/мл). Микробная нагрузка составила 0,5 по стандарту мутности Макфарланда (10^8 КОЕ/мл). Посевы инкубировали при 37°C в течение 24 часов. Посев вытяжек проводили каждые 3 суток в течение 3 месяцев, а затем – каждые 14 суток в течение 8 месяцев. После очередного высева меняли стерильный фосфатный буфер в емкостях с цементом для получения очередной вытяжки. Бактерицидную активность вытяжек оценивали стандартными микробиологическими методами (диско-диффузионным, серийных разведений). В

период эксперимента, когда методом диффузии в агар получали величины зон задержки роста обоих тест-штаммов ниже уровня чувствительности к гентамицину по EUCAST-2018 (< 22 мм), дополнительно проводили количественный тест чашечно-суспензионным методом. Оценку антиадгезивной активности и антицитотоксического действия вытяжек проводили на культуре клеток фибробластов кожи эмбриона человека. Токсичность вытяжек оценивали *in vitro* на культуре клеток и *in vivo* на экспериментальных животных. Для разработки антимикробных композиций для формирования спейсера использовали: порошок костного цемента Synicem 1G (Synimed, Франция) 40 г с содержанием гентамицина 0,5 г в комплекте с 20 мл жидкого пластификатора; ванкомицин (Эдицин[®] лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1000 мг, 10 шт, № П N010233, 2010-08-13) фирмы Lek d (Словения); антисептики диоксидин и повидон фирмы ООО Биотехнолог», Санкт-Петербург; высокомолекулярный ПВП фирмы BASF, Германия. Компоненты для изготовления композиций на основе костного цемента с гентамицином стерилизовали радиационным методом (доза облучения составила 1,5 Мрад).

В диссертационное исследование включены 111 больных в возрасте от 23 до 94 лет с глубокой поздней ППИ в области ТБС, которые разделены на три клинические группы.

Приблизительно равное число больных в группах сравнения (39 и 36 человек) и в основной группе (36 наблюдений) дает возможность судить о репрезентативности выборки и достаточном количестве клинических случаев, позволяющих сделать обоснованные выводы. Сведения о пациентах всех групп использованы для сравнения эффективности лечения и частоты рецидивов ППИ по следующим параметрам: сроки и характер заживления ран, показатели бактериологического и гематологического исследования, функциональные результаты лечения и качество жизни пациентов в сроки до 3 лет.

В работе применяли клинические, физикальные, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

В третьей главе диссертации представлены результаты разработки antimicrobial композиций для формирования спейсера ТБС на основе костного цемента с гентамицином, антисептиками и высокомолекулярным ПВП. В стерильных условиях готовили следующие смеси: *в качестве контроля* – (1) порошок костного цемента Synicem 1G (Synimed, Франция) 40 г с содержанием гентамицина 0,5 г (1,25%); *разработанные композиции* – (2) порошок костного цемента Synicem 1G 40 г с содержанием гентамицина 0,5 г, порошок ванкомицина (Эдицин) 4 г; (3) порошок костного цемента Synicem 1G 40 г с содержанием гентамицина 0,5 г, порошок повидона 0,61 г (1%); (4) порошок костного цемента Synicem 1G 40 г с содержанием гентамицина 0,5 г, порошок диоксида 0,61 г (1%); (5) порошок костного цемента Synicem 1G 40 г с содержанием гентамицина 0,5 г, порошок повидона 0,62 г (1%), порошок диоксида 0,62 г (1%); (6) порошок костного цемента Synicem 1G 40 г с содержанием гентамицина 0,5 г, порошок повидона 0,62 г (1%), порошок диоксида 0,62 г (1%), порошок ПВП 0,62 г (1%). При добавлении 20 мл жидкого пластификатора к соответствующей смеси в соответствии с инструкцией фирмы-производителя получали пластичную массу, в процессе полимеризации которой формировали полусферы весом 1 г на 96-луночных полистироловых планшетах. Вытяжки из образцов композиций получали стандартным методом, выдерживая их 24 часа в стерильном фосфатном буфере (pH 7,2-7,4) при температуре 37°C в термостате.

Критериями безопасности вытяжек выбраны: общетоксическое, раздражающее на кожу и слизистые оболочки и sensibilizing действие (*in vivo*), а также морфологическая оценка состояния monolayer клеток фибробластов человека в культуре (*in vitro*). Все исследуемые вытяжки (1-6) через 24 часа и через 3 месяца не оказывали повреждающего действия на monolayer клеток фибробластов кожи человека, в каждом случае степень ЦТД составила 0 баллов. На каждый срок наблюдали целый monolayer фибробластов, все клетки и ядра сохраняли свою форму и целостность. Это связано с тем, что содержание активных компонентов в каждой вытяжке значительно меньше вводимых в костный цемент БАВ (антибиотиков, антисептиков и ПВП). Кроме того,

отсутствие цитотоксического действия вытяжки (6) связано с присутствием в ней полимера ПВП, обладающего собственной сорбционной и антитоксической активностью. При изучении безопасности вытяжек из образцов костного цемента *in vivo* на лабораторных животных показано, что при введении каждой из 6 вытяжек в желудок мышей не отмечено в течение срока наблюдения (3 дня) гибели животных и клинических признаков интоксикации во всех группах животных. Тестируемые вытяжки не оказывали раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки экспериментальных животных.

На базе испытательного лабораторного центра ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера проанализированы результаты оценки антимикробной активности тестируемых вытяжек из образцов костного цемента. В отношении чувствительного штамма *S. epidermidis* ATCC 14990 антимикробный эффект контрольной вытяжки (1) сохранялся на уровне требований EUCAST-2018 по уровню чувствительности *S. epidermidis* к гентамицину (зона задержки ≥ 22 мм) в течение 42 суток. Таким образом, определена эффективность гентамицина в костном цементе в точке, переходной от его бактерицидного действия к отсутствию такового (точка нарушения предела чувствительности). Полученные нами результаты по эффективности вытяжки (2) из костного цемента с гентамицином и ванкомицином свидетельствуют об отсутствии усиления действия за счет второго антибиотика. Внесение в костный цемент 0,61 г (1%) повидона, представляющего собой нанокластеры серебра, стабилизированного низкомолекулярным поливинилпирролидоном, или 0,61 г (1%) диоксида способствовало усилению антимикробного эффекта вытяжек (соответственно, 3 или 4) в отношении чувствительного и резистентного штаммов стафилококка до 212 дней. Антимикробная композиция (5), содержащая повидон 0,62 г (1%) и диоксидин 0,62 г (1%), также оказывала бактерицидный эффект в течение 212 дней в отношении чувствительного и резистентного к гентамицину штаммов *S. epidermidis*, при этом зоны задержки роста тест-штаммов /S/ и /R/ составляли $26,33 \pm 1,03$ и $25,67 \pm 0,34$, соответственно. Антимикробная композиция (6) с повидоном 0,62 г (1%), диоксидином 0,62 г (1%) и

высокомолекулярным ПВП 0,62 г (1%) оказывала пролонгированное бактерицидное действие в отношении обоих штаммов *S. epidermidis* в течение 348 суток. При этом зоны задержки роста тест-штаммов /S/ и /R/ составляли $12,33 \pm 0,68$ и $12,0 \pm 1,03$, соответственно. Кроме того, вытяжка (6) в количественном тесте в обоих случаях снижала уровень микробной популяции на $7 \log_{10}$.

Уровень адгезии стафилококка в присутствии вытяжки из контрольного цемента (1) и 10% эмбриональной бычьей сыворотки находился на уровне адгезии микроба в присутствии чистой сыворотки, что свидетельствует о собственной антиадгезивной активности сыворотки и об отсутствии такового эффекта у вытяжки из костного цемента с гентамицином. В опыте при совместном инкубировании вытяжки из разработанной антимикробной композиции (6) и 10% сыворотки процент подавления адгезии тест-штамма микроорганизма составил 88%, что достоверно ниже контрольных значений и показателя адгезии микроба в присутствии чистой сыворотки ($P < 0,05$).

В течение 3-х недель еженедельно оценивали скорость формирования микробной биопленки клинического штамма *S. epidermidis* 102/18 в контроле (спейсер из костного цемента с гентамицином) и в опыте (спейсер из костного цемента с гентамицином, 1% повидарголом, 1% диоксидином, 1% ПВП) по количеству КОЕ/см² в питательной среде (методом титрования с последующим высевом на плотные питательные среды) и на поверхности спейсера. В контрольных плоскодонных планшетах (*invitro*) наблюдали значительный рост инфекта в питательной среде после инкубации контрольного спейсера с гентамицином: к концу 1 недели – до 10^9 КОЕ/мл; к концу 2 недели – до 10^{10} КОЕ/мл; к концу 3 недели – до 10^{11} КОЕ/мл. В отличие от этого, в опытных планшетах со спейсером, содержащим гентамицин, повидаргол, диоксидин и ПВП, не наблюдали роста тест-штамма в питательной среде в течение срока наблюдения. На поверхности контрольного спейсера из костного цемента с гентамицином отмечено увеличение популяции стафилококка эпидермального,

при этом на опытных образцах спейсера из костного цемента с гентамицином, повииарголом, диоксидином и ПВП не наблюдали рост микроорганизма

Таким образом, оптимальное соотношение компонентов антимикробной композиции на основе костного цемента с гентамицином подобрано в процессе исследований опытным путем. При этом показаны усиление антимикробного действия костного цемента с гентамицином в присутствии повииаргола и диоксидина и пролонгация этого эффекта в присутствии полимера высокомолекулярного поливинилпирролидона в течение 348 дней.

В четвертой главе диссертации представлены сведения и проведен анализ клинической картины, а также показана сопоставимость по целому ряду клинических критериев трех выделенных нами для сравнения клинических групп пациентов, получавших лечение с использованием различных спейсеров во время первой санирующей операции. Клиническая картина заболевания с ППИ области ТБС характеризовалась явлениями гнойно-воспалительного характера, нарушением функции оперированного сустава. При клинико-лабораторном исследовании изучали клиническую картину заболевания и гематологические показатели больных всех клинических групп. До выполнения первого этапа реэндопротезирования, у пациентов сравниваемых групп наблюдались повышение показателей ЛИИ, СОЭ, СРБ, что свидетельствовало о наличии инфекционного процесса в области оперированного ТБС. Диагностика глубокой ППИ в области ТБС у пациентов сравниваемых клинических групп основывалась на данных клинической картины, а также результатах лабораторных и лучевых методов исследования. Всем пациентам, включенным в исследование, в первые дни после постановки диагноза глубокой ППИ в области ТБС производили бактериологический посев содержимого из раны.

Представленные сведения о клинической картине заболевания, данные лабораторных анализов, рентгенологических и микробиологических исследований, характере распространенности гнойного процесса, наличие сопутствующей патологии не выявили статистически значимых отличий у пациентов исследуемых групп ($p > 0,05$), то есть группы были репрезентативны.

Всем пациентам выполнялось двухэтапное реэндопротезирование ТБС. В зависимости от вида используемого спейсера при выполнении первого этапа операции пациенты были разделены на три группы.

Основную группу составили 36 больных, которым устанавливали разработанный двухкомпонентный спейсер (патент на полезную модель RU 191236), в состав которого входит антимикробная композиция пролонгированного действия (патент на изобретение RU №2707734). В первую группу сравнения вошли 39 больных, которым имплантировали предложенный двухкомпонентный спейсер, в состав которого входит костный цемент с гентамицином (патент на полезную модель RU №174697). Вторую группу сравнения составили 36 больных, которым применяли преформированный спейсер ТБС. Данные анализа лечения больных в зависимости от применяемого вида спейсера позволяют оценить их эффективность.

Показаниями к применению двухэтапного реэндопротезирования являлись наличие ГППИ, положительной полирезистентной микрофлоры с разной степенью выраженности местных инфекционных проявлений, отсутствие тяжелых соматических состояний, отсутствие критической потери костной ткани, согласие больного на выполнение двухэтапного метода лечения.

На первом этапе осуществлялась хирургическая санация гнойного очага с его ревизией, удалением патологических тканей, обоих компонентов эндопротеза и других фиксирующих имплантов при их наличии, цемента, тщательное промывание операционной раны с применением пульс-лаважа. Затем осуществляли установку подобранного по данным рентгенографии преформированного спейсера или формировали спейсер во время операции в соответствии с размерами вертлужной впадины и костномозгового канала.

В наше исследование были включены больные, имеющие дефекты вертлужной впадины I, IIА, IIВ, IIС типов по классификации W.G. Paprosky и I, II типов дефектов бедренной кости по классификации T.H. Mallory (1988) в модификации W.G. Paprosky (1994). Представленные данные свидетельствуют об

отсутствии статистически значимых различий ($p > 0,05$) в типах дефектов костей у пациентов групп сравнения.

Выбор спейсера в зависимости от типа дефекта по классификации Paprosky и Mallory в сравниваемых группах больных статистически значимо не отличался ($p > 0,05$) У пациентов с дефектами вертлужной впадины I, II А, II В, II С типов и I и II типов бедренной кости установка применяемых спейсеров представлялась оправданной и зависела от диаметра вертлужной впадины и костно-мозгового пространства бедренной кости

Антибактериальный эффект спейсера достигается постепенным освобождением антибиотика с его поверхности и зависит не только от его вида и типа, но и от общей площади поверхности спейсеров. Поэтому с увеличением площади поверхности спейсера должен увеличиваться и стартовый антибактериальный эффект. В связи с этим нами предложен двухкомпонентный спейсер, состоящий из тазового и бедренного компонентов, имеющих большую площадь поверхности спейсера, что увеличивает и его антимикробный эффект.

Предложенный нами спейсер состоит из тазового компонента, сформированного во время операции, металлической головки и ножки (рис 1). Одним из важнейших преимуществ спейсера является отсутствие пары трения между цементной впадиной спейсера и хрящом (костью) вертлужной впадины. Это позволяет избежать образования дебриса, дефектов костной ткани вертлужной впадины, особенно при длительной паузе между первым и вторым этапами рэндопротезирования, что может приводить к рецидиву инфекции, ее распространению на кости таза и как следствие, развитию остеомиелита.

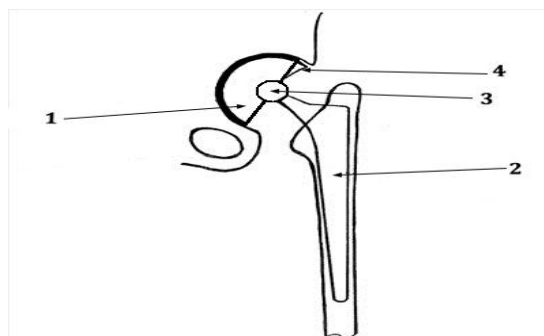


Рисунок 1 Двухкомпонентный спейсер ТБС: 1 – тазовый компонент, 2 – бедренный компонент, 3 – металлическая головка, 4 – козырек.

Нами разработан алгоритм хирургических мероприятий, учитывающих распространенность гнойного процесса, стабильность компонентов эндопротеза, выполнение первого этапа реэндопротезирования с установкой различных спейсеров (рис 2). На основании результатов лечения пациентов после санлирующей операции в алгоритме изложена хирургическая тактика ведения, направленная на достижение после второго этапа реэндопротезирования конечной цели



Рисунок 2 Алгоритм хирургических мероприятий

Выбор спейсера зависел от анатомических изменений в костях, образующих тазобедренный сустав, его формы, строения и антимикробных свойств применяемого имплантата

В послеоперационном периоде изучали лабораторные показатели лейкоцитоза, СРБ, СОЭ, ЛИИ на 7, 14-е и 21-е сутки после операции. Проведенные исследования анализов крови показали, что в основной группе больных, где применяли двухкомпонентный спейсер с антимикробной композицией, уже с 7-х

суток наблюдалось снижение лейкоцитоза, СРБ, СОЭ, ЛИИ, а к 14-м суткам они приближались к референсным значениям, в то время как в группах сравнения оставались повышенными даже спустя 21 сутки

Проведенное микробиологическое исследование показало, что к 3–7-м суткам после операции у пациентов основной группы наблюдалось снижение высеваемости до 7–5 случаев, в то время как в первой группе сравнения – до 14–12, а во второй – до 15–13 случаев, а к 21-м суткам – 1, 5 и 6 соответственно. Первичное заживление ран статистически значимо чаще наблюдалось у пациентов основной группы – 88,9%, в то время как в первой и второй группах сравнения – в 66,5% и 52,8% случаев соответственно.

Осложнения после первого этапа резэндопротезирования встречались у 23 пациентов, из них рецидив гнойного процесса – у 12, а у 11 наблюдался вывих спейсера и его нестабильность.

Чаще всего, в 14 случаях, осложнения развились у пациентов второй группы сравнения, несколько реже (7) в первой группе сравнения и только у 2 больных основной группы. Основными недостатками преформированного спейсера, который применяли у пациентов второй группы сравнения, являются его форма в виде моноблока, высокий риск пролабирования в полость малого таза, износ трущихся поверхностей спейсера и вертлужной впадины с развитием дебрис-синдрома, болей, малое число типоразмеров, высокая стоимость имплантата, а также короткий по времени антимикробный эффект.

Неинфекционные и инфекционные осложнения в зависимости от анатомических дефектов костей, образующих ТБС, и видом применяемых спейсеров, чаще встречались в группах сравнения. Наибольшее число осложнений было в группе сравнения 2, где применялся преформированный спейсер, а также при дефектах вертлужной впадины II А, II В и I I С типов и бедренной кости II типа.

Больным с осложнениями после санирующих операций выполнялись повторные оперативные вмешательства. Показаниями к их выполнению являлись инфекционный процесс, продолжающаяся экссудация из операционной раны и

свищей с положительным микробиологическими исследованиями, вывихи и нестабильность спейсеров

Сравнение результатов лечения больных исследуемых групп после первой санлирующей операции позволили добиться ликвидации гнойного очага у 35 (97,2 %) больных основной группы, в то время как в первой группе сравнения – у 34 (87,2%) пациентов и во второй – у 30 (83,3 %) Второй, завершающий этап рендопротезирования выполнен 101 больному и резекционная артропластика – 7 пациентам

Проведена оценка качества лечения глубокой ППИ ТБС на основании наблюдения пациентов в ближайшие и отдаленные сроки по шкале W H Harris и оценка качества жизни по шкале ВОЗ (WorldHealthOrganization, 2001)

Отдаленные результаты лечения после второго этапа рендопротезирования изучены у больных сравнимых групп через 1 и 3 года

Через 1 год отличные и хорошие функциональные исходы по шкале Harris в основной группе получены у 84,9% больных, в то время как в первой и второй группах сравнения – у 75,0% и 69,0% соответственно, а неудовлетворительные исходы – на 3,3% меньше, чем в группе сравнения 1 и на 7,3% меньше, чем в группе сравнения 2

Через 3 года после операции отмечалась тенденция к сохранению суммарного количества отличных и хороших результатов – 90,0% случаев в основной, 82,7% в первой и 70,3% во второй группах сравнения при одновременном сохранении частоты неудовлетворительных результатов: 3,3% в основной, 6,7% и 10,3% – в группах сравнения 1 и 2, соответственно

Получение стойкой ремиссии являлось приоритетной задачей лечения больных с хирургической инфекцией ТБС, об успешной реализации которой свидетельствовало отсутствие поздних рецидивов инфекции в сроки наблюдения от 1 до 3 лет Таким образом, результаты проведенных клинических исследований показали, что использование двухкомпонентного спейсера с антимикробной композицией при глубокой ППИ ТБС обеспечивает более эффективное

подавление инфекционного процесса за счет деконтаминации раны, что подтверждается данными лабораторных показателей.

В заключении подведены общие итоги проведенной работы, представлены сведения по решению всех пяти задач диссертационного исследования и кратко обсуждены полученные результаты

Выводы

1. Результаты сравнительного анализа клинико-гематологических и микробиологических показателей пациентов основной группы (применение спейсера на основе предложенной антимикробной композиции с пролонгированным действием) свидетельствуют об их нормализации к 14-21-му дню по сравнению с таковыми до санирующей операции; в те же сроки данные показатели у пациентов в группах сравнения превышают референсные значения

2. Разработана антимикробная композиция для формирования спейсера на основе костного цемента с гентамицином, 1% повидарголом, 1% диоксидином и 1% высокомолекулярным поливинилпирролидоном, обладающая пролонгированным бактерицидным действием в течение 348 дней в отношении гентамицин-устойчивого стафилококка эпидермального, а также показано ее антиадгезивное и антицитотоксическое действие

3. Разработанная антимикробная композиция на основе костного цемента не обладает цитотоксическим действием в отношении культуры клеток фибробластов кожи и легкого эмбриона человека, не токсична в отношении тканей и слизистых оболочек экспериментальных животных, не оказывает раздражающего и алергизирующего действия

4. Разработаны и применены в клинической практике двухкомпонентные спейсеры ТБС оригинальной конструкции на основе предложенной антимикробной композиции пролонгированного действия, позволяют снизить число неинфекционных и инфекционных осложнений

5. Применение разработанного спейсера на основе предложенной антимикробной композиции пролонгированного действия в основной группе пациентов позволяет добиться стойкого купирования гнойно-воспалительного

процесса и последующего максимально возможного анатомо-функционального восстановления пораженной конечности после реэндопротезирования на 7,3% больше чем в первой и на 19,7% во второй группах сравнения

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 С целью профилактики инфекционных осложнений, вызванных в том числе антибиотикорезистентными микроорганизмами, следует применять спейсер в состав которого входит антимикробная композиция с пролонгированным действием на основе костного цемента с гентамицином, антисептиками (диоксидином и повидарголом) и высокомолекулярным поливинилпирролидоном, взятыми в указанных оптимальных соотношениях

2 При выборе спейсера во время выполнения санирующего этапа реэндопротезирования следует учитывать распространенность гнойного процесса, состояние костной ткани бедренной кости и вертлужной впадины

3 Преформированный спейсер для временной стабилизации ТБС следует применять при дефектах вертлужной впадины I, II А и II В типов (по Paprosky) и дефектов бедренной кости I типа

4 Применение предложенных двухкомпонентных спейсеров показано при I, II А, II В и II С типах дефектах вертлужной впадины и I и II типах бедренной кости

5 Использование методики резекционной артропластики со стабилизацией конечности аппаратом внешней фиксации показано при неэффективности более трех предшествующих санирующих операций на суставе, дефиците мягких тканей, тяжелом иммунодефиците, предпочтении пациента

6 О стойкости купирования гнойно-воспалительного процесса и оценке исходов лечения следует судить по совокупности клинико-биохимических и функциональных данных по шкале Harris, а качество жизни – по шкале ВОЗ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование позволило реализовать поставленную цель, сформулировать научно-обоснованные рекомендации по улучшению результатов лечения пациентов с глубокой поздней перипротезной инфекцией ТБС. Проведенная сравнительная оценка гематологических и микробиологических

показателей после первого этапа реэндопротезирования показала их нормализацию креферентным значениям уже к 14-21 дню у пациентов, которым в состав предложенного спейсера входила разработанная антибактериальная композиция пролонгированного действия. На основании проведенных исследований доказано, что предложенная антимикробная композиция безопасна, обладает бактерицидной, адгезивной, антицитотоксической активностью в отношении гентамицин-резистентного стафилококка эпидермального. Разработанные оригинальные двухкомпонентные спейсеры позволяют снизить число осложнений после санирующей операции и улучшить исходы окончательного этапа реэндопротезирования в основной группе на 10% по сравнению с первой группой сравнения, и на 21% со второй. Предложенный алгоритм хирургического лечения глубокой ППИ ТБС позволяет выбрать оптимальную тактику вмешательства в зависимости от распространения гнойного процесса, стабильности компонентов эндопротеза и осложнений в послеоперационном периоде после первого этапа реэндопротезирования. Наиболее эффективным направлением с целью улучшения результатов лечения ППИ ТБС является дальнейшее изучение путей усовершенствования конструкций применяемых спейсеров, а также разработка новых антимикробных композиций к антибиотико-резистентным микроорганизмам.

Список основных печатных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Квиникадзе, Г Э Ошибки и осложнения остеосинтеза переломов костей / С А Линник, И О Кучеев, Г Э Квиникадзе и др // Материалы науч -практконф с междунар участием, посвящ 200-летию применению гипса в Европе и России «Междисциплинарное взаимодействие в реабилитации и ортотерапии» – 2016. – Спб :Б и – С 63-64
2. Квиникадзе, Г Э Лечение гнойных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / С А Линник, Г Э Квиникадзе, Д В Кравцов и др // «Достижения российской травматологии и ортопедии» Материалы XI Всерос съезда травматологов-ортопедов – СПб, 2018 – Т 3 – С 153-154.
3. Квиникадзе, Г Э Тактика лечения перипротезной инфекции после артропластики тазобедренного сустава / С А Линник, И И Руссу, Г Э Квиникадзе и др // Сб тез XII Межрегион науч-практ конф «Организационные и клинические вопросы оказания помощи больным в травматологии и ортопедии» – Воронеж: Научная книга», 2016 – С 64–65.

4. Квиникадзе, Г Э Возможности прогнозирования гнойных осложнений при металлоостеосинтезе длинных костей конечностей / Э УльХак, А Н Ткаченко, Г Э Квиникадзе и др // Сб тез Междунар конф Травма - 2017.: мультидисциплинарный подход" (Москва, 3-4 ноября 2017) - Воронеж: "Научная книга", 2017 – С 127
5. **Квиникадзе, Г.Э. Использование вакуумной терапии в лечении перипротезной инфекции после артропластики тазобедренного сустава // И.И.Руссу, С.А.Линник, Г.Э.Квиникадзе и др.// Здоровье и образование в XXI веке.– 2017.– № 8.– С. 50–54.**
6. Квиникадзе, Г Э Причины развития послеоперационного остеомиелита / С А, Линник С А , А Н Ткаченко, Г Э Квиникадзе и др // Сб, тез II Всерос травматологич конгр с междунар участием Медицинская помощь при травмах: новое в организации и технологиях» – СПб : Изд-во Человек и здоровье» – 2017 С 51
7. Квиникадзе, Г Э Причины развития послеоперационного остеомиелита / С А Линник, А Н Ткаченко, Г Э Квиникадзе и др // VI Евразийский конгресс травматологов-ортопедов - Казань, [Электронное издание]: тез под общ ред Ахтямова И Ф – СПб : Альта Астра, 2017 - С 92-93.
8. Квиникадзе, Г Э Лечение перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Г Э Квиникадзе, С А Линник, И И Руссу и др // VI Евразийский конгресс травматологов-ортопедов - Казань, [Электронное издание]: тез под общ ред Ахтямова И Ф – СПб : Альта Астра, 2017 - С 68
9. Квиникадзе, Г Э Ошибки и осложнения остеосинтеза переломов костей / Э УльХак, С А Линник, И О Кучеев, Г Э Квиникадзе и др // VI Евразийский конгресс травматологов-ортопедов - Казань, [Электронное издание]: тез под общ ред Ахтямова И Ф – СПб : Альта Астра, 2017 - С 164
10. Квиникадзе, Г Э Лечение ранней перипротезной инфекции тазобедренного сустава с использованием VАС-терапии / Г Э Квиникадзе, И И Руссу, С А Линник и др // Актуальные вопросы отечественной травматологии и ортопедии // Сб работ I съезда травматологов-ортопедов Центрального федерального округа под ред Очкуренко А А , Смоленск – М : Экопресс, 2017. – 121-122 с
11. Квиникадзе, Г Э Возможности прогнозирования местных инфекционных осложнений при металлоостеосинтезе длинных трубчатых костей / Э УльХак, А Н Ткаченко, Г Э Квиникадзе и др // Сб, тез II Всерос травматологич Конгр С междунар Участием Медицинская помощь при травмах: новое в организации и технологиях» – СПб : Изд-во Человек и здоровье» – 2017 С 95.
12. **Квиникадзе, Г.Э. Комплексное лечение перипротезной инфекции после артропластики тазобедренного сустава с применением вакуумной терапии / И.И. Руссу, С.А. Линник, Г.Э. Квиникадзе и др.// Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2017. -№5. – С. 425.**
13. Квиникадзе, Г Э Лечение ранней перипротезной инфекции тазобедренного сустава / С А Линник, Г Э Квиникадзе, Д В Кравцов, и др // Новые горизонты

- травматологии и ортопедии : сб научн статей, посвящ 150-летию со дня рождения Р Р Вредена - СПб : РНИИТО им Р Р Вредена, 2017 - С 146-149.
14. Квиникадзе, Г.Э. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении ранней перипротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава / И.И.Руссу, С.А.Линник, Г.Э.Квиникадзе и др. // Вестник хирургии им. И.И.Грекова.– 2018.– Т. 177, №1.– С. 41–44.
 15. Квиникадзе, Г.Э. Микробиологическое обоснование создания композиции на основе костного цемента с пролонгированным антимикробным действием в отношении гентамицин-устойчивых к стафилококку: А.Г.Афиногенова, Г.Э.Квиникадзе, С.А.Линник и др. // Проблемы медицинской микологии. – 2018, Т.20, №4. – с. 49-54.
 16. Квиникадзе, Г Э Выбор спейсера при выполнении первого этапа реэндопротезирования больным с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава / С А Линник, Г Э Квиникадзе, Г Е Афиногенов и др // Весенние дни ортопедии; тез междунар конгр – М : Типография РУДН, 2019 – С 113-115.
 17. Квиникадзе, Г Э Обоснование выбора спейсера при выполнении первого этапа реэндопротезирования больным с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава / С А Линник, Г Э Квиникадзе, Г Н Афиногенов и др // Научные достижения и современные технологии в Российской травматологии и ортопедии; материалы Всерос науч-обр конф с междунар участием, посвящ памяти профессора А Н Горячева – Омск: Омскбланкиздат, 2019 - С 42-43.
 18. Патент на полезную модель № 174697, Российская Федерация, А61В 17/56, Линник С.А., Квиникадзе Г.Э., Кучеев И.О, Руссу И.И. и др. Спейсер тазобедренного сустава. – 2017113205, заявл. 17 апреля 2017 г., опубликовано: 26.10.2017 Бюл. No 30.Патент на полезную модель «Спейсер тазобедренного сустава» (патент RU191236).
 19. Патент на полезную модель № 191236, Российская Федерация, А61В 17/56, Линник С.А., Квиникадзе Г.Э., Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е. и др. Спейсер тазобедренного сустава. – 2019109895, заявл. 03 апреля 2019 г., опубликовано: 30.07.2019 Бюл. No 22.
 20. Патент на изобретение № 2707734, Российская Федерация, А61Р 31/00, Афиногенов Г.Е., Афиногенова А.Г., Линник С.А., Квиникадзе Г.Э. и др. Антимикробная композиция для формирования спейсера – 2019109897, заявл. 3.04.2019 г., опубликовано: 29.11.2019 Бюл. No 34.